

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
PRIRODOSLOVNO – MATEMATIČKI FAKULTET
BIOLOŠKI ODSJEK

IMUNOREGULACIJSKI MEHANIZMI TIJEKOM TRUDNOĆE
IMMUNOREGULATORY MECHANISMS IN PREGNANCY
SEMINARSKI RAD

Marinela Križanac

Preddiplomski studij molekularne biologije
(Undergraduate Study of Molecular Biology)

Mentor: prof. dr. sc. Nada Oršolić

Zagreb, 2018.

Sadržaj

1. Uvod	2
2. Trofoblast.....	3
3. Vrste imunoloških stanica u maternici	5
3.1. Uterine prirodene stanice ubojice	5
3.2. Makrofagi.....	6
3.3. Dendritičke stanice	8
3.4. T stanice	8
3.5. Međureakcije decidualnih imunosnih stanica	10
4. Imunotolerancija u perifernoj krvi	11
5. Imunometabolizam	12
5.1. Uloga prehrane u modulaciji imunološkog sustava novorođenčeta	15
5.2. Uloga dojenja	16
6. Uloga cjepiva u moduliranju imunosnog odgovora u trudnoći	18
7. Literatura.....	19
8. Sažetak	25
9. Summary.....	26

1. Uvod

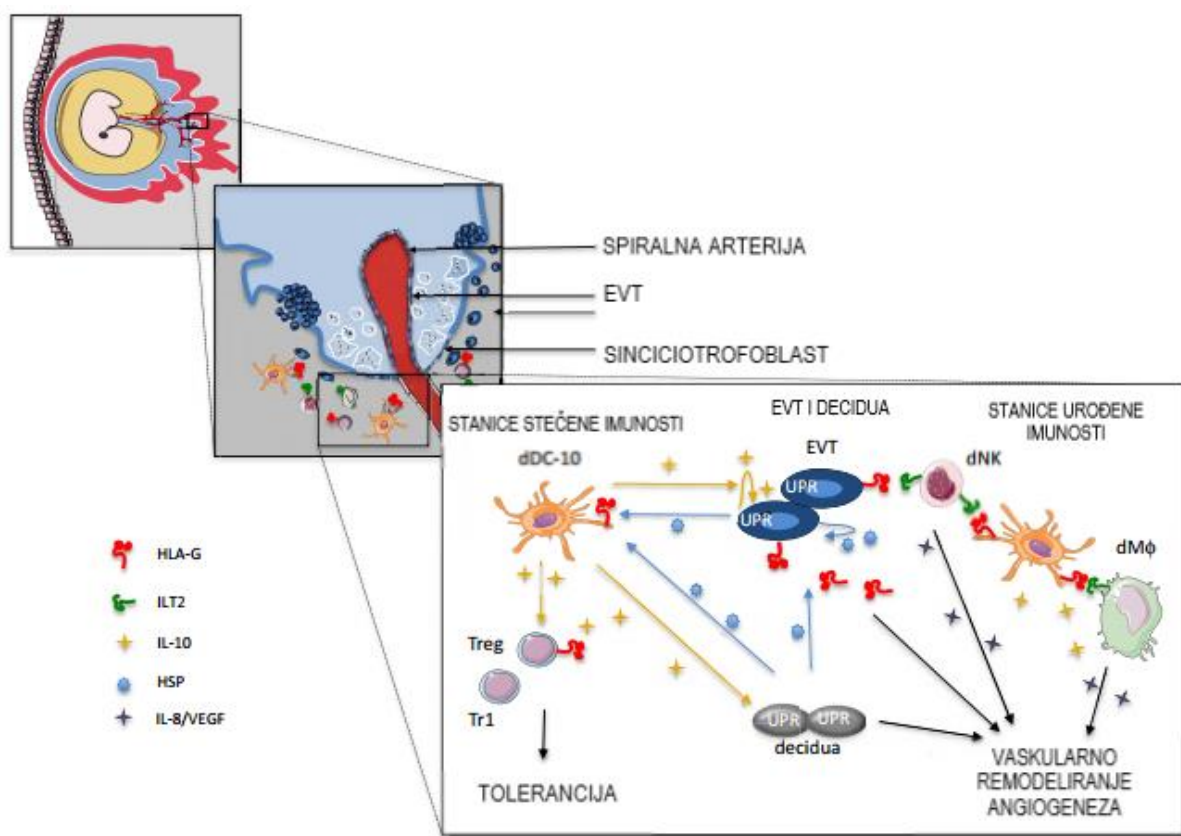
Trudnoća je razdoblje koje zahtijeva jedinstvenu imunološku regulaciju čime se omogućava semialogeničnom implantatu koji nosi očeve antigene da bude prihvaćen od strane imunološkog sustava majke i toleriran u tijelu tijekom devet mjeseci. Takva jedinstvena regulacija obuhvaća promjene u imunološkim stanicama i funkcioniranju imunosnog sustava.

Cilj seminara je prikazati na koji način je moduliran majčin imunosni sustav da bi mogla tolerirati fetalne antigene, iako ih njen imunosni sustav prepoznaje, dok je istovremeno sposobna uspješno odgovoriti na napade patogena. Bitno je shvatiti da je regulacija lokalizirana na mjestu gdje se ugrađuje fetus i da su promjene u funkcioniranju majčinog imunosnog sustava izvan posteljice minimalne. Posteljica, koja je fetalnog porijekla, predstavlja sučelje na kojem se dodiruju dvije imunološki različite jedinice. Preko nje fetus prima nutrijente i kisik te majčine topive imunosne faktore. Ona je u bliskom kontaktu sa stanicama endometrija maternice, a upravo je maternica, kao imunoprivilegirano mjesto s posebnim stanicama urođenog i stečenog imunosnog sustava, zaslužna za uspostavu tolerancije.

Najvažniju ulogu u regulaciji mikrookoliša maternice imaju prirodene stanice ubojice (engl. *natural killer cells*, NK) i makrofagi koji zajedno čine oko 90% limfocita maternice. Smatra se da su upravo ove stanice zaslužne za omogućavanje neometane invazije trofoblasta i remodeliranje spiralnih arterija endometrija. Stečena imunost se bazira na preusmjeravanju odgovora s Th1 na Th2 stanice, a ključnu ulogu imaju regulatorne CD4⁺CD25⁺ Foxp3⁺ i supresorske CD4⁺ HLA-G stanice zaslužne za održavanje tolerancije na fetus. Majčin imunosni sustav nije suprimiran u ostatku tijela zbog čega je sposobna za obranu od infekcija pri čemu stvara topive imunoglobuline, od kojih je za dijete najvažniji IgG jer prolazi kroz posteljicu. Iz tog razloga, važno je istaknuti korisnost cijepljenja u trudnoći. Majčina prehrana regulira prolazak IgG u fetus kao i razvijanja njegovog imunološkog sustava. Međutim, dogodi se da se regulatorne stanice prošire na ostatak majčinog tijela što oportunistički patogeni mogu iskoristiti i uzrokovati infekcije, kako majke, tako i fetusa. Poremećaji funkcije decidualnih imunosnih stanica dovode do porođajnih komplikacija, spontanih pobačaja ili preeklampsije.

2. Trofoblast

Brojni dokazi pokazuju da se fetalna tolerancija uspostavlja lokalno u posteljici, privremenom organu koji se sastoji od fetalnog trofoblasta i majčinih decidualnih stanica (Slika 1). Decidualizacija maternice uzrokovana je implantacijom, a uključuje transformaciju stromalnih stanica endometrija u sekretorne epiteloidne decidualne stanice i masivni pritok imunskih stanica te krvožilno remodeliranje (Brosens i sur., 2009). Tijekom implantacije, trofoblast koji nastaje iz ektoderma oko blastociste, diferencira u fetalni citotrofoblast i invadirajući sinciciotrofoblast. Sloj sinciciotrofoblasta kojeg čine invadirajuće resice razvija se u strukturu zvanu ekstravilozni trofoblast (engl. *extravillous trophoblast*, EVT). EVT služi kao sučelje majke i fetusa pružajući strukturu i biokemijsku barijeru. Endokrini je organ koji potiče razvoj posteljice i fetusa, dok u isto vrijeme modulira majčin urođeni i stečeni imunski odgovor (Moffet i sur., 2006).



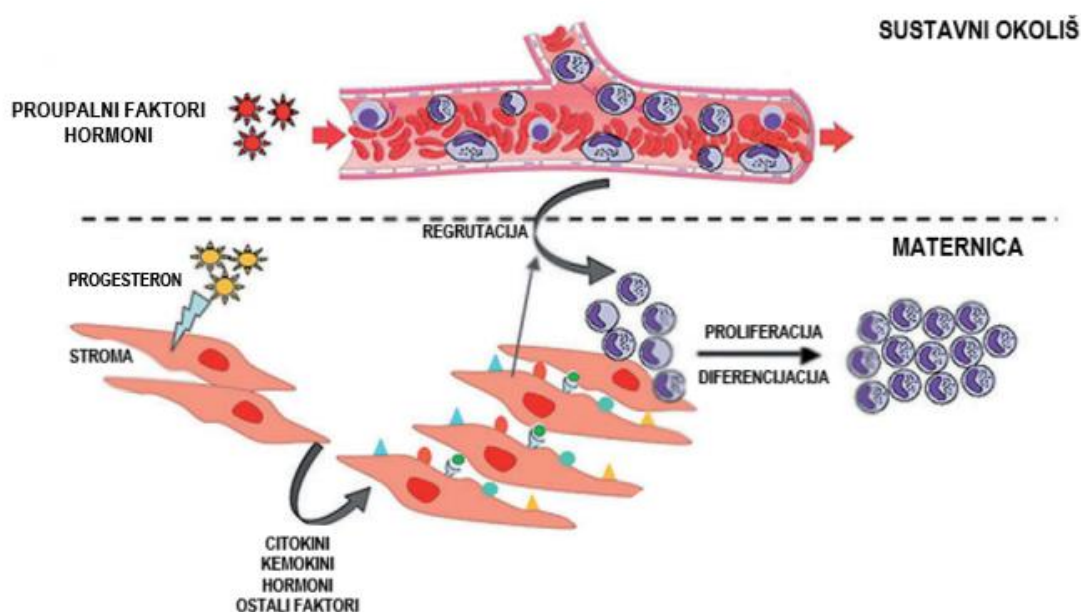
Slika 1. Shematski prikaz izgleda trofoblasta i majčinih decidualnih stanica te međureakcija između stanica (preuzeto i prilagođeno od: Gregori i sur., 2015)

EVT ne eksprimira klasične HLA molekule tipa I, nego, napretkom u invadiranju decidue i dolaskom u kontakt s majčnim leukocitima, počinje izražavati HLA-G molekulu. Za nju se smatra da je ključna molekula u remodeliranju tkiva tijekom implantacije. Sve stanice sinciotrofoblasta, intersticijalnog i endovaskularnog trofoblasta su HLA-G pozitivne. Progesteron, koji je povišen u trudnoći, ima ulogu u ekspresiji gena za HLA-G vežući se na receptor u promotoru tog gena (Yie i sur., 2006). Postoje četiri membranske (od HLA-G1 do -G4) i tri topive (od HLA-G5 do -G7) izoforme HLA-G molekule koje nastaju alternativnim prekrajanjem primarnog transkripta (Carosella i sur., 2008). Membranske izoforme su izražene na svim stanicama EVT-a dok topive molekule s teškim lancem (engl. *free heavy chain*, FHC) otpuštaju samo stanice distalnog, tj. trofoblasta na granici s deciduom. Takva selektivna ekspresija molekula omogućava uspostavu tolerancije na stanice trofoblasta bliže fetusu dok distalnim stanicama EVT-a omogućava invaziju potičući imunosne stanice majke da otpuštaju tvari za remodeliranje tkiva što će biti naknadno objašnjeno. EVT također otpušta imunomodulatorne mediatore kao što su IL-10 i stromalni timusni limfopoietin (TSLP) koji potiču tolerogenični mikrookoliš. Osim HLA-G molekule, stanice trofoblasta ekspimiraju Fas ligand (FasL), ligand koji inducira apoptozu povezan s TNF-om (engl. *TNF-related apoptosis inducing ligand*, TRAIL) i indolamin 2-3 dioksigenaze (IDO) koji služe kao imunoinhibitorne molekule usmjerene prema decidualnim T stanicama (Honig i sur., 2004). Tijekom trudnoće povećava se razina ekspresije liganda programirane stanične smrti (engl. *programmed death ligand 1*, PD-L1), a posebice je visoka u trenutku porođaja (Balkundi i sur., 2000) jer više nije potrebna tolerancija na stanice trofoblasta.

3. Vrste imunoloških stanica u maternici

3.1. Uterine prirodene stanice ubojice

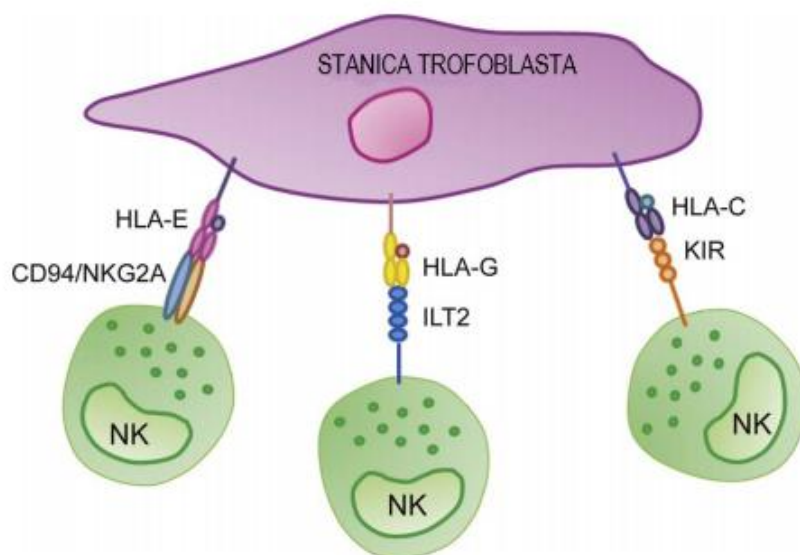
Uterine prirodene stanice ubojice (engl. *uterine natural killer cells*, uNK) čine čak 70% limfocitnih stanica prisutnih u decidui maternice tijekom prvog tromjesečja trudnoće i tijekom sekretorne faze menstrualnog ciklusa (Moffet i sur, 2002). Za razliku od stanica ubojica (engl. *killer cells*), koje se nalaze u drugim dijelovima tijela i imaju citotoksičnu ulogu, uNK samo luče citokine, kemokine te faktore rasta i angiogeneze pri čemu ne ispoljavaju citotoksičnu aktivnost. Nezrele uNK se smještaju u stromi maternica te proliferiraju zahvaljujući spolnim hormonima u mikrookolini te djelovanju citokina IL-15 (Kitaya et al., 2000; Zourbas i sur., 2001). Moguće je njihovo novačenje iz krvi; ekstravazacijom izlaze iz krvnih žila i prelaze u endometriju maternice (Slika 2).



Slika 2. Mehanizam akumulacije stanica ubojica (NK) u decidui (preuzeto i prilagođeno od: Santoni i sur., 2008)

Biljezi koje izražavaju na površini su $CD5^{high}CD16^{dim}$. Receptori za HLA-C, HLA-E i HLA-G molekule eksprimirane na trofoblastu, a prikazane na Slici 3., se redom nazivaju ubojiti imunoglobulinski receptor (engl. *killer immunoglobuline receptor*, KIR) (Boyington i sur., 2001), CD94/NKG2A (King i sur., 2000) i ITL2 (Long i sur., 2001). Inhibitorni receptor

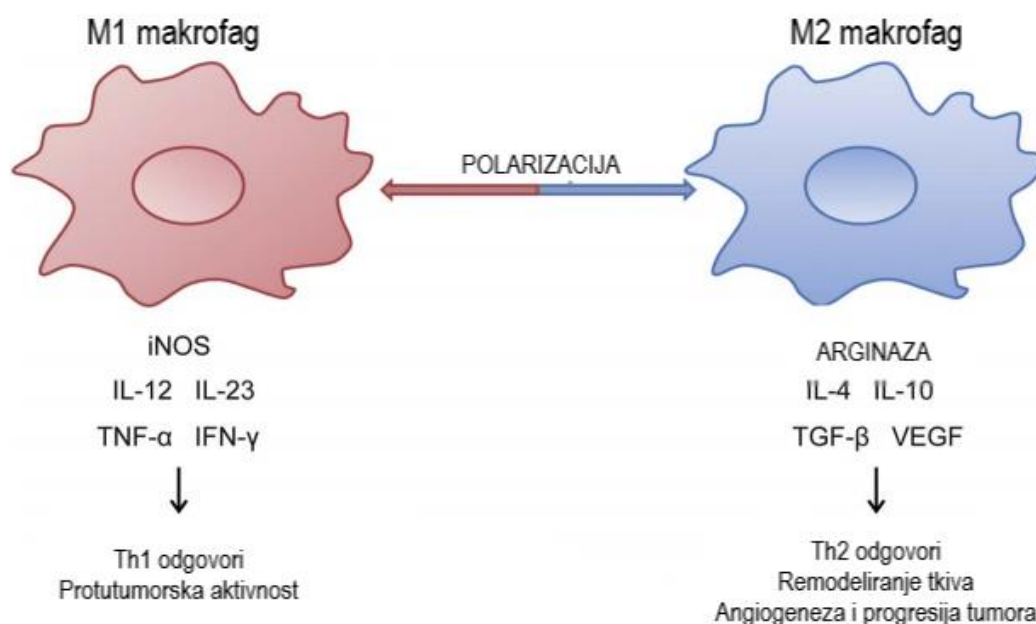
CD94/NKG2A onemogućava citotoksičnu aktivnost uNK stanica prema stanicama trofoblasta. Vezanje ITL2 na HLA-G molekulu trofoblasta uzrokuje otpuštanje faktora angiogeneze i proupalne citokine kao IL-1 β , IL-6, IL-8 i TNF- α . Oko 60% uNK stanica izražava inhibicioni receptor T stanica s imunoglobulinskom i mucinskom domenom (Tim-3). On uzrokuje otpuštanje IL-4 čime doprinosi održavanju tolerancije (Li i sur., 2016). uNK stanice izravnom međureakcijom sa stanicama glatkog mišićja arterija, endotelnim stanicama i stanicama trofoblasta potpomažu remodeliranje endometrija maternice da bi došlo do uspješne implantacije. Povećavaju izmjenu krvi u području placente otpuštajući matriks metaloproteinaze (MMP), angiopietin-1 i -2 (Robson i sur., 2012).



Slika 3. Shematski prikaz međureakcije receptora stanica trofoblasta i NK stanica (preuzeto i prilagođeno od: Liu i sur., 2017)

3.2. Makrofagi

Makrofagi nastaju od cirkulirajućih monocita i procesom ekstravazacije ulaze u okolna tkiva gdje poprimaju ulogu u obrani organizma od infekcija, popravku tkiva te angiogenezi. Polariziraju se na M1 i M2 makrofage. M1 makrofagi koriste inducibilnu sintazu dušikovog oksida i uključeni su u upalne odgovore, a M2 koriste arginazni put i imaju imunosupresivnu ulogu (Slika 4).



Slika 4. Shema polarizacije makrofaga i primjeri tvari koje otpuštaju. (preuzeto i prilagođeno od: Liu i sur., 2017)

Otkriveno je da makrofagi tijekom trudnoće imaju dvije važne funkcije, a to je uloga antigen predočnih stanica (engl. *antigen presenting cells*, APC) i uloga u remodeliranju tkiva potičući invaziju trofoblasta. Tijekom implantacije aktivni su M1 makrofagi (Jaiswal i sur., 2012) a potom tijekom invazije trofoblasta u maternicu javlja se M1/M2 fenotip koji omogućuju remodeliranje spiralnih arterija i glatkih mišića maternice oslobađajući faktore kao što je faktor rasta endotelnih žila (engl. *vascular endothelial growth factor*, VEGF). Nakon implantacije fenotip makrofaga se prebacuje na M2 da se spriječi odbacivanje fetusa (Mor i sur., 2011). Međutim, ove dvije grupe makrofaga su proizvod potpune polarizacije dok između te dvije vrste postoji niz makrofaga s različitim funkcijama od kojih su u maternici dvije posebne grupe CD14⁺ makrofaga s različitom ekspresijom CD11c (Houser i sur., 2011). CD11c^{high} izražavaju manje receptora potrebnih za fagocitozu zbog čega im se funkcija bazira na metabolizmu lipida i procesiranju antigena te imunoregulaciji, a CD11c^{low} su odgovorni za rast i diferencijaciju. Remodeliranje tkiva ostavlja kao posljedicu apoptotične i oštećene stanice za čije su uklanjanje zaduženi makrofagi. Također imaju i imunosupresivnu ulogu oslobađajući IL-10, prostaglandin E2 (PGE2), TGF-β i IDO. Imunosupresivno djeluje i nedostatak kostimulatornih molekula CD80 i CD86 na makrofagima zbog čega ne dolazi do aktivacije majčinih T limfocita.

3.3. Dendritičke stanice

Dendritičke stanice (engl. *dendritic cell*, DC) primarno sudjeluju u predočavanju antigena stanicama stečene imunosti. Klasificirane su u 4 različita tipa: konvencionalne dendritičke stanice, plazmacitoidne dendritičke stanice, Langerhansove stanice i dendritičke stanice nastale od monocita. Konvencionalne potiču Th1 odgovor, a plazmacitoidne Th2 odgovor. Nezrele stanice imaju nisku izražajnost molekula MHCI i MHCII, a nakon diferencijacije i prerade antigena počnu izražavati te molekule zajedno s kostimulacijskim molekulama CD40, CD80, CD86 i CD83. Imaju ulogu u indukciji tolerancije izražavanjem liganda programirane smrti 1 i 2 te pod utjecajem IL-10 stječu tolerogenični fenotip.

Imaju ključnu ulogu u posredovanju ravnoteže između imunosnog odgovora i uspostave tolerancije te određuju tip T staničnog odgovora. U trudnoći je važna smanjena aktivnost konvencionalnih dendritičkih stanica koje bi pokrenule imunosni odgovor posredovan Th1 stanicama te se njihov broj smanjuje sve do trećeg tromjesečja trudnoće (Bachy i sur., 2008). Nezrele dendritičke stanice pokazuju specifičan biljeg klaster diferencijacije 209 (engl. *cluster of differentiation*, CD209) poznat i kao DC-SIGN (Hsu i sur., 2012). Taj biljeg omogućuje praćenje diferencijacije dendritičkih stanica jer prelaskom u zrele stanice počnu ispoljavati CD83⁺ molekulu. U maternici je tijekom trudnoće povećan broj DC-SIGN⁺ stanica u odnosu na CD83⁺ dendritičke stanice, odnosno povećan je broj nezrelih stanica u odnosu na zrele.

3.4. T stanice

3.4.1. Efektorske T stanice

Th1 efektorske stanice su glavni akteri u obrani organizma od virusnih infekcija i unutarstaničnih patogena. Transkripcijski aktivator im je T-bet, a glavni citokini koji izlučuju su INF- γ i TNF- α koji ima proupalnu ulogu. Da bi se sprječio upalni odgovor na fetus, stečena obrana u trudnoći prebacuje na Th2 stanice. Njihov transkripcijski faktor je GATA3, a citokini koje izlučuju su IL-4, IL-5 i IL-10. Dokazano je da je u trudnoćama s poremećenim omjerom Th1 i Th2 stanica u korist Th1 povećan rizik od spontanog pobačaja (Saito i sur., 2010). Th17 stanice koje izlučuju IL-17 potaknute su na diferencijaciju proupalnim citokinom IL-6 te TGF- β (Korn i sur., 2009; Kimura and Kishimoto, 2010). Njihova uloga je nepoželjna u trudnoći te je smanjen njihov broj. Ukoliko su prisutne u posteljici u velikom broju dolazi do preeklampsije.

3.4.2. Regulatorne stanice T

Foxp3⁺ stanice su posebna vrsta CD4⁺ T pomoćničkih stanica koje su odgovorne za toleranciju na strane i vlastite antigene. Dije se na naivne (nTreg) i inducirane T regulatorne stanice (iTreg). Naivne nastaju u timusu, a inducirane iz CD4⁺ pomoćničkih stanica u organima limfnog tkiva na periferiji (Thornton i sur., 2010). Moguće ih je klasificirati u dvije skupine prema transkripcijskom faktoru koji se u njima ispoljava, a naziva se Helios. Inducirane stanice su Helios⁺, a naivne Helios⁻. Prisutnost Helios⁺ Treg je tijekom trudnoće 90% viša u decidui nego u perifernoj krvi što ih čini glavnim regulatornim stanicama unutar decidue (Inada i sur., 2015). Dugo vremena se otkrivalo na koji način T regulatorne stanice utječu na efektorske funkcije stanica T. Mehanizam koji je otkriven obuhvaća regulaciju količine unutarstanične koncentracije cikličkog AMP-a od strane regulatorne stanice što onemogućava proliferaciju efektorske stanice T i izlučivanje IL-2 (Bopp i sur., 2007). Također, intereagiraju s B7 receptom stanice na koju bi se trebala vezati efektorska zbog čega efektorska stanica ne dobiva kostimulatorni signal za proliferaciju. Smanjuju ekspresiju CD80 i CD86 na antigen predodnim stanicama što uzrokuje smanjenje aktivaciju stanica T i dovodi do tolerancije.

3.4.3. CD4⁺ HLA-G stanice T

HLA-G je molekula koja se nalazi na stanicama trofoblata i DC-10 tolerogeničnim stanicama. Stanice T mogu steći HLA-G u timusu ili procesom trogocitoze nakon kontakta s HLA-G eksprimirajućim APC (Feger i sur., 2007; Lemaoult i sur., 2007). Iako ne izražavaju Foxp3 receptor, obavljaju imunosupresivnu ulogu kao i stanice koje ga izražavaju. Prisutne su i u decidui i u perifernoj krvi te njihov nedostatak dovodi do pobačaja.

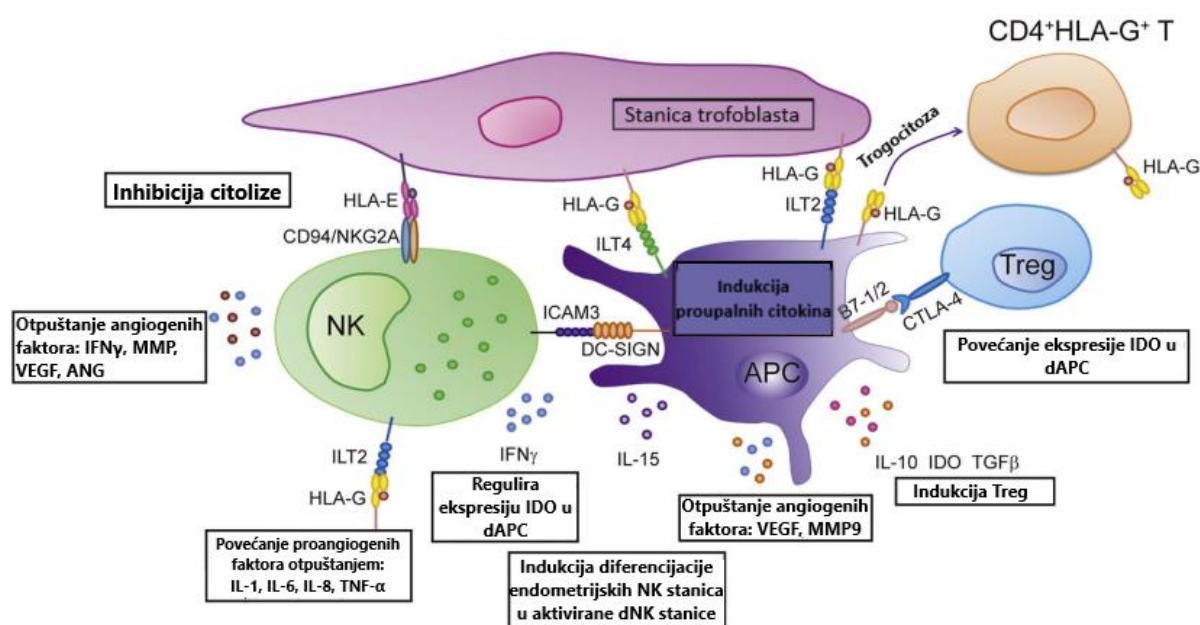
3.5. Međureakcija decidualnih imunskih stanica

Decidualne imunostne stanice imaju kompleksnu mrežu aktivacije čime prvo omogućuju invaziju trofoblasta, a zatim fetalnu toleranciju. Događa se složena međureakcija između stanica urođene i stečene imunosti (Slika 5). Stanice uNK se vjeruje da moduliraju odgovor svih ostalih imunskih stanica decidue. Nalaze se najbliže trofoblastu i prva su linija koja određuje kakav tip citokina će se otpustiti nakon međureakcije s trofoblastom. Ako dođe do spajanja HLA-G molekule na trofoblastu i ITL2 receptora na dNK stanicama, potiče se proizvodnja i otpuštanje proangiogenih faktora što u konačnici dovodi do remodeliranja tkiva što omogućava invaziju trofoblasta. Spajanjem HLA-E trofoblasta i receptora CD94/NKG2A dNK stanica sprječava citolizu stanica trofoblasta. Međureakcija s CD14⁺ vrstom makrofaga potiče otpuštanje IFN- γ koji pojačava proizvodnju indolamin dioksigenaze (IDO) od strane CD14⁺ stanica. IDO negativno djeluje na aktivaciju efektorskih T stanica i pojačava aktivaciju T regulatornih stanica čime se inducira tolerancija na fetalne antigene. IFN- γ također prigušuje aktivnost proupalnih Th-17 stanica. Djelovanjem na makrofage i T stanice, uNK uspostavljaju i održavaju majčinu toleranciju na fetus.

Makrofagi su zaslužni za diferencijaciju uNK otpuštanjem IL-15 koje u konačnicu djeluju i na diferencijaciju CD14⁺ makrofaga te regulatornih stanica T. Međureakcija makrofaga i efektorskih stanica T postiže se putem receptora B7-H1 i B7-DC koji se vežu na inaktivacijski PD-L1 stanica T i inaktiviraju ih da bi se spriječio upalni odgovor. Istovremeno se na površini makrofaga ispoljavaju B7- 1/ -2 koji vežu ligand CTLA-4 na regulatornim stanicama T i aktiviraju ih u svrhu induciranja tolerancije. Vezanje navedenih liganda dovodi do stvaranja IFN- γ čija je funkcija prethodno navedena.

Dendritičke stanice izlučuju imunosupresivne citokine i proangiogene faktore zbog inhibitornih receptora ITL2 i ITL4. Omjer nezrelih i zrelih dendritičkih stanica u korist nezrelih je važan za indukciju tolerancije jer nezrele stanice aktiviraju T regulatorne stanice i izlučuju IL-15 za aktivaciju uNK stanica tijekom implantacije embrija (Kammerer i sur., 2008; Laškarin i sur., 2008). Stanice uNK nakon aktivacije izlučuju IFN- γ koji potiče imunosupresivno djelovanje dendritičkih stanica izlučivanjem IDO. Uz IFN- γ , uNK izlučuju IL-10 koji sprječava dozrijevanje nezrelih dendritičkih stanica čime je trofoblast zaštićen od citotoksičnog T staničnog odgovora koji bi bio uzrokovan zrelim DC (Dietl i sur., 2006). Također, međureakcija DC i uNK preko HLA-G receptora DC-10 tolerogeničnih stanica i KIR receptora na NK stanicama sprječava citotoksičnu aktivnost NK stanica prema trofoblastu jer se ista

međureakcija događa između stanica trofoblasta i NK stanica. Iz prethodno navedenog vidi se da je međureakcija nezrelih DC i NK stanica način kojim se održava tolerancija.



Slika 5. Shematski prikaz međureakcije između urođenog i stečenog imunskog sustava. NK=stanice ubojice, APC=antigen predložne stanice, Treg=regulatorne stanice T, CD4⁺HLA-G=vrsta stanica T, ILT2 i ILT4=inaktivacijski receptori, HLA-G i HLA-E=receptori na stanicama trofoblasta (preuzeto i prilagođeno od: Liu i sur., 2017)

4. Imunotolerancija u perifernoj krvi

U uvodu je navedeno kako je posebna regulacija imunskog sustava lokalizirana u posteljici, odnosno maternici, dok je ostatak majčinog sustava spreman za borbu protiv patogena. Međutim, u nedavnim istraživanjima je uočeno da se, zahvaljujući širenju fetalnih aloantigena po majčinoj perifernoj krvi, tolerancija proširuje i na druge dijelove tijela. Ovakvu sustavnu toleranciju uzrokuju već spomenute Foxp3⁺ CD4⁺ T stanice koje se nazivaju i regulatornima. Važnost njihove ekspanzije na periferiju prepoznata je nakon niza ispitivanja žena koje su imale spontane pobačaje, a ujedno i smanjenu razinu stanica Treg (Sasaki, i sur. 2004). Važno je naglasiti da, iako postoji sustavna tolerancija, ona ne stavlja trudnicu u rizik od zaraze svim patogenima. Ona postaje podložna samo jednoj skupini patogena koji dijele zajednički obrazac unutarstaničnog preživljavanja i invazije posteljice (Robbins i Bakardjiev,

2012). Takvi patogeni iskorištavaju prirodnu "rupu" u imunom sustavu koja postoji u svrhu razmnožavanja. Bakterije *Listeria monocytogenes* i *Salmonella typhimurium* te virus gripe A (Jared i sur, 2013) primjeri su potonjih. *Listeria monocytogenes* ne može inficirati fetus zbog nedostatka ActA receptora potrebnog za njeno širenje, no svejedno može dovesti do terminacije trudnoće što se prepisuje smanjenju stanica Treg, a samim time i smanjenju tolerancije na fetus (Bakardjiev, i sur. 2005). Ekspanzija stanica Treg sudjeluje u poboljšanju autoimunih bolesti tijekom trudnoće. To pokazuje da su regulatorne stanice usmjerene i na majčine antigene koji izazivaju autoimunost, a ne samo na očeve koji se nalaze na fetalnim stanicama. Dokazano je značajno smanjenje ili potpuna remisija reumatoidnog artritisa (Ostensen i Villiger, 2007) te znatno poboljšanje u simptomima Gravesove bolesti (Weetman i sur, 2010).

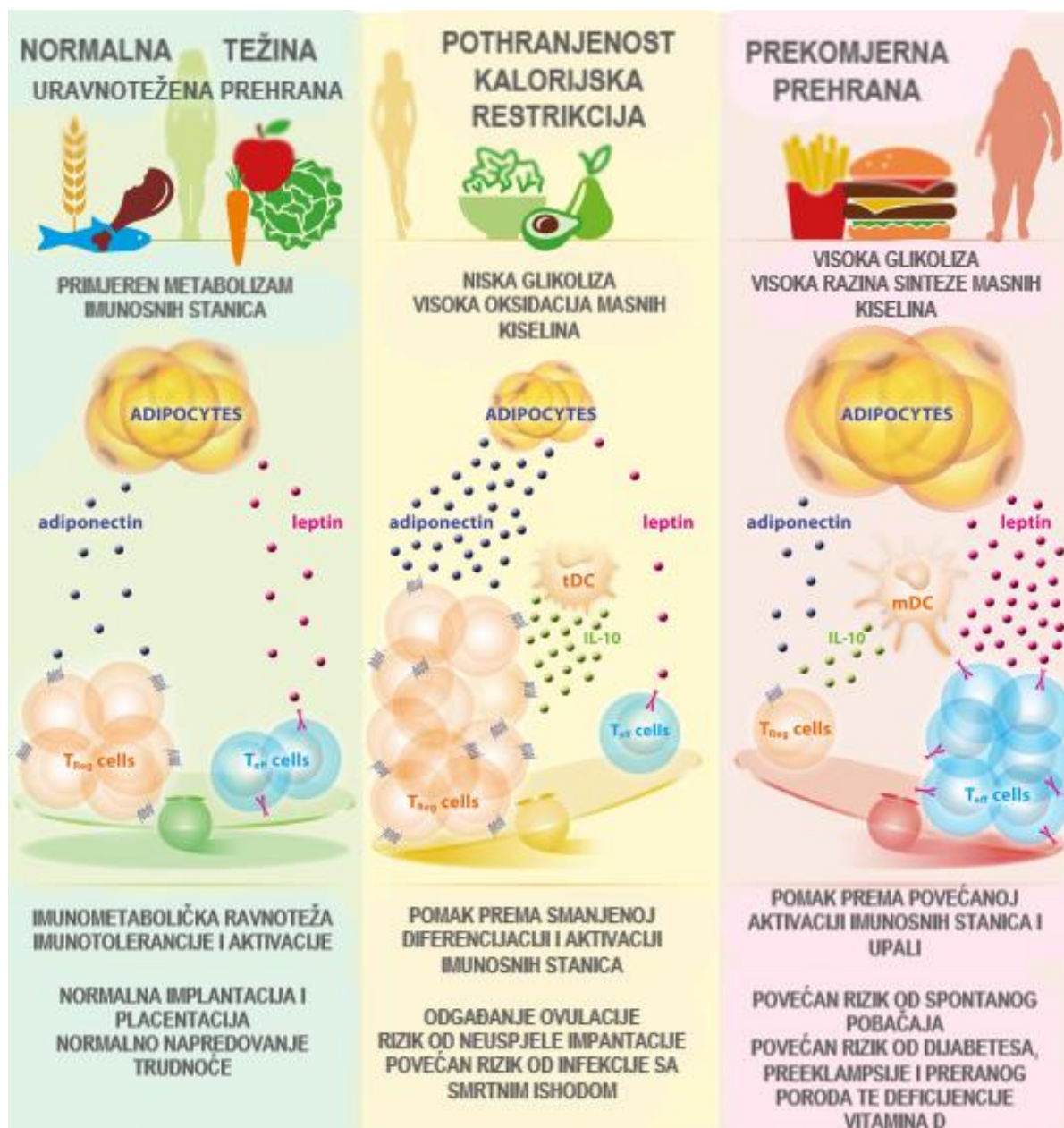
5. Imunometabolizam

Metabolički putovi utječu na funkcionalnu ulogu imunskih stanica. Promjena metabolizma u stanicama je najočitija tijekom trudnoće jer dolazi do funkcionalnih modifikacija određenih imunskih stanica urođene i stečene imunosti (Thiele i sur., 2017). Najbolje proučeni metabolički putovi uključuju glikolizu, ciklus limunske kiseline, put pentoza fosfata, sintezu i oksidacija masnih kiselina te metabolizam aminokiselina.

Glikoliza je dominantan put tijekom proliferacije i aktivacije imunskih stanica. Pojačana glikoliza uočena je kod aktiviranih makrofaga, dendritičkih stanica (Krawczyk i sur., 2010) NK stanica (Donnelly i sur., 2014), T stanica (Teff, Th17, Th1, Th2) i B stanica. Transporter GLUT-1 je odgovoran za glavnu unosu glukoze u stanice. Ciklus limunske kiseline se odvija u mirujućim i neproliferirajućim stanicama, a posebice je aktivan u stanicama T. Aktivne dendritičke stanice imaju izmijenjen ciklus što im omogućuje nakupljanje citrata potrebnog za biogenezu stanične membrane tijekom predočavanja antigena. Put pentoza fosfata, kao i glikoliza, aktivan je u proliferirajućim stanicama. Generira NADPH i omogućuje stanicama kao što su makrofagi indukciju antioksidanata potrebnih za sprječavanje pretjeranog oštećenja tkiva tijekom upale. U tolerogeničnim stanicama je dominantna oksidacija masnih kiselina. Taj proces inhibira polarizaciju efektorskih stanica T, a promiče imunotoleranciju generiranjem nekoliko skupina regulatornih stanica T. Također, odgovoran je za održanje dugovječnih CD8⁺ memorijskih stanica (Michalek i sur., 2011). Sinteza masnih kiselina je regulirana prisustvom upalnih signala. Tip masnih kiselina koji se proizvodi regulira tip citokina koji će otpuštati pojedine imunostane stanice. Metabolizam aminokiselina najbolje je proučen na sintezi triptofana, arginina i glutamina. Katabolizam triptofana odvija se

zahvaljujući već spomenutoj IDO čija se stanična koncentracija povećava u dendritičkim stanicama djelovanjem IFN- γ (Munn i sur., 1999) i posljedično prigušuje aktivaciju efektorskih stanica T.

Medijatori regulacije imunometabolizma su signalni proteini adipokini (Slika 6). Izlučuju ih adipociti koji su smatrani endokrinim organom. Najistaknutiji adipokini su leptin i adiponektin koji antagonistički reguliraju homeostazu imunometabolizma (Wilk i sur., 2011). Niz stanica kao što su stanice T i B, NK te dendritičke stanice, osjetiljive su na leptin zbog posjedovanja leptinskog receptora. Nutritivni status žene prije trudnoće diktira proizvodnju adipokina što igra veliku ulogu u samoj uspostavi trudnoće. Visok indeks tjelesne mase (engl. *body mass index*, BMI) povezan je s povećanom količinom leptina i smanjenom razinom adiponektina što uzrokuje pomak prema upalnom imunosnom odgovoru. Aktiviraju se makrofagi, mastociti, neutrofili te proupalne stanice T uz istovremeno smanjenje broja regulatornih stanica T i količine oslobođenog IL-10 (Yang i sur., 2010; Huh i sur., 2014). Najvažniji događaj je pomak prema Th1 staničnom odgovoru koji u trudnoći nije poželjan. Ovi događaji mijenjaju osnovne aspekte imunosnog odgovora potrebnog za implantaciju što dovodi do povećanog rizika od spontanih pobačaja. Kod žena s niskim BMI-om uočena je visoka stopa neplodnosti. To se prepisuje visokim razinama adiponektina uz nisku razinu leptina. Nedostatak leptina odgađa ovulaciju te utječe na smanjenje ekspresije GLUT-1 transportera (Procaccini i sur., 2012). Niža ekspresija GLUT-1 transportera dovodi do smanjenja glikolize i povećane aktivacije stanica Treg. Iako je takav ishod poželjan tijekom trudnoće, implantacija je otežana jer zahtijeva određeni upalni odgovor koji omogućuje invaziju trofoblasta. Iz ovih opažanja potrebno je proučiti ženin prehrambeni status ako pati od opetovanih spontanih pobačaja jer je uspješnost implantacije uvelike uvjetovana prehranom.



Slika 6. Shematski prikaz utjecaja prehrane prije na imunometabolizam stanica i potencijalnu trudnoću (preuzeto i prilagođeno od: Thiele i sur, 2017)

5.1. Uloga prehrane u modulaciji imunološkog sustava novorođenčeta

Majčina prehrana prije i tijekom trudnoće igra veliku ulogu u razvoju imunosnog sustava fetusa i posljedično na jačinu imunosnog odgovora novorođenčeta na patogene. Oslabljen imunosni sustav djeteta dovodi do povećane vjerojatnosti za razvoj kroničnih bolesti kao što su astma, dijabetes i kardiovaskularne bolesti (Wilson i sur., 2015).

Postoji nekoliko načina na koji majka utječe na razvoj djetetovog imunosnog sustava. Optimiziranjem svoje prehrane trudnica pojačava odgovore svog imunosnog sustava i poboljšava kvalitetu i kvantitetu imunoglobulina te faktora potrebnih za prijenos imunoglobulina kroz posteljicu u fetus. Sprječava prijevremeni porod koji dovodi do deficijencije u IgG što nije poželjno za novorođenče s nerazvijenim imunosnim sustavom. Apsorpciji hrane u crijevima uvelike pomažu komenzalne bakterije. Prehrana utječe na sastav mikroflore koja je odgovorna za razgradnju hrane i kvalitetu apsorbiranih nutrijenata. Ukoliko se majka ne hrani optimalno, može doći do smanjivanja mikroflore što posljedično dovodi do niske apsorpcije hranjivih tvari koji će biti nedostadni za razvoj djetetovog imunosnog sustava. Također, niska apsorpcija nutrijenata utječe i na majčin imunosni sustav koji neće stvarati dovoljno protutijela za prijenos u fetus. Zink se pokazao kao najvažniji mikronutrijent za razvoj imunosnog sustava. Pokazana je visoka korelacija između količine cinka u organizmu majke i veličine timusa novorođenčeta. Na animalnim modelima je pokazana povezanost nedostatka vitamina A, D i željeza s promijenjenim funkcijama limfocita B i T kod novorođenčeta. Pretilost u trudnoći se dovodi do akumulacije lipida u području posteljice. Posteljica, kao mjesto izmjene tvari između majke i djeteta, igra glavnu ulogu u razvoju imunosnog sustava djeteta. Adipozno tkivo pri povišenim razinama lipida otpušta TNF- α i IL-6 koji aktiviraju p38-MAPK i STAT3 signalne putove, a slobodne masne kiseline aktiviraju NF- κ B i JNK signalne putove u makrofagima. Makrofagi se nakupljaju u području posteljice zbog kemoatraktanta MCP-1 iz adipoznog tkiva. Nakupljanje upalnih citokina iz makrofaga uzrokuje njihov veći prijenos preko posteljice u fetus što mijenja razvojni put imunosnog sustava. Nakupljeni lipidi smanjuju krvni protok i izmjenu nutrijenata. Upalni medijatori koji dopiru u fetus mijenjaju ekspresiju fetalnih gena epigenetičkim promjenama. Metilacija genoma povezana je sa smanjenom ekspresijom gena. Indeks tjelesne mase trudnice obrnuto je proporcionalan metilaciji fetalnih gena. Smanjena metilacija gena za aktivaciju stanica T dovodi do povećane količine upalnih citokina.

5.2. Uloga dojenja


Prijenos imunskih faktora iz majke u dijete koji započinje u maternici nastavlja se nakon porođaja preko dojenja. S obzirom na nisku razinu antigena u maternici, djetetu je potrebna edukacija imunskih stanica postnatalno u čemu ulogu igra majčino mlijeko. Smatra se da dojenje može dovesti i do specifičnih imunskih odgovora. Rano izlaganje stranim antigenima iz mlijeka dovodi do tolerancije ili induciranja imunskog odgovora ovisno o prenesenom antigenu i popratnim kofaktorima. Dojke se tijekom trudnoće transformiraju u organ za ekskreciju mlijeka. Prvih 5 dana nakon porođaja prisutno je prvotno odnosno nezrelo mlijeko koje se naziva kolostrum. Ima nizak udio masnoće i laktoze u odnosu na zrelo mlijeko. Zbog izmijenjenog sastava, se smatra da mu je, za razliku od zrelog mlijeka kojem je funkcija prehrana, primarna funkcija imunološka. Sadrži imunoglobuline, imunološke stanice, faktore rasta, laktoferin, lizozim te citokine. Dokaz o važnosti kolostruma vidljiv je iz podataka o povećanoj smrtnosti novorođenčadi čija je majka dojila do kasne trudnoće što je promijenilo sastav kolostruma (Marquis i sur., 2009).

Protutijela u mlijeku su IgA, IgE i IgG (Parigi i sur., 2015). Novorođenče nekoliko mjeseci nakon rođenja ne proizvodi IgA što ga čini najvažnijim pasivno stečenim imunoglobulinom za obranu mukoznih membrana. Visoka razina IgA u mlijeku zaštitit će dijete od crijevnih nametnika i patogena respiratornog sustava, a povoljno djeluje i na uspostavu crijeвне mikroflore te snizuje alergijske reakcije. Kolostrum sadrži najviše makrofaga, neutrofila i limfocita. Makrofagi i neutrofili pokazuju visoku aktivnost, za razliku onih koji se nalaze u krvi majke, i nakon prijenosa u novorođenče obavljaju ulogu fagocitoze te proizvodnje bioaktivnih komponenti. Stanice T iz mlijeka pokazuju mukozne biljege αE (CD103), integrin $\beta 7$, CD49d i CCR9 što znači da su s mukozne površine iz majčinog tijela došli u mlijeko (Kourtis i sur. 2015). Većina limfocita T, posebice citotoksičnih, se smješta u Peyerovim pločama crijeva. Pokazano je da ovi limfociti imaju pojačanu citotoksičnu aktivnost u odnosu na stvorene u djetetu što se objašnjava time da služe za pojačanu obranu organizma dok je djetetov imunski sustav još nedovoljno razvijen. Istraživanja na animalnim modelima pokazuju da limfociti preživljavaju prolazak kroz probavni sustav novorođenčeta nakon čega se premještaju u krv i organe limfnog tkiva. U tom procesu sudjeluju miRNA regulacijom ekspresije gena u limfocitima. Mlijeko je također izvor komenzalnih bakterija za gastrointestinalni sustav novorođenčeta od kojih su najpoznatiji rodovi *Staphylococcus*, *Streptococcus*, i *Lactococcus* (Perezi sur., 2007). Tradicionalno se smatra da je razlog zbog kojeg se bakterije nalaze u mlijeku zapravo kontaminacija prilikom sisanja (Slika 7). Naime,

Fiziološke promjene tijekom trudnoće

A

Diferencijacija mliječnih žlijezda
Masovni pritok imunostanih stanica




Povećana propusnost?
Hormonske promjene

Potencijalni putevi

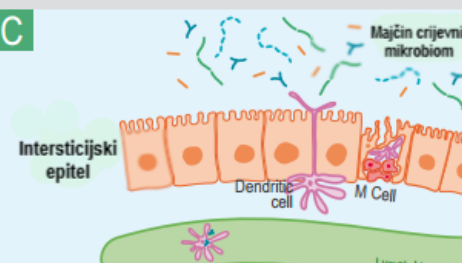
B

Epitel mliječne žlijezde



Mliječni mikrobiom

C



Transport bakterija (Samostalno ili vezane za DC?)

17

6. Uloga cjepiva u moduliranju imunosnog odgovora u trudnoći

Cjepivo je biološki pripravak koji se injektira u tijelo da bi pokrenuo imunosnu reakciju čime se stječe pasivna imunost. Zaslužno je za iskorjenjivanje niza bolesti koje su u prošlosti izazivale epidemije i imale smrtno posljedice. U trudnoći se koristi kao prevencija intrauterinih infekcija fetusa ili pak kao zaštita za majku. Međutim, u zadnje vrijeme je prepoznata korisnost cijepljenja majke kako bi se fetusu pružila pasivna imunost putem IgG. Favoriziran je prijenos IgG1 koji se stvara u dodiru s proteinskim antigenima za razliku od IgG2 koji se stvara u dodiru s polisaharidnim antigenima. Konjugirana cjepiva su iz tog razloga bolja za imunizaciju majke jer potiču stvaranje IgG1 (Hogan i sur., 2016). Stjecanjem pasivne imunosti moguće je odgoditi cijepljenje djeteta do dobi kada bi cjepivo bilo učinkovitije i za to vrijeme dijete neće oboljeti jer je imuno na određenu bolest zahvaljujući majci. Smatra se da najvažnije primiti cjepivo protiv gripe jer gripa u trudnoći ili neposredno nakon poroda uzrokuje povećan morbiditet i mortalitet majki i novorođenčadi starosti do šest mjeseci u odnosu na ostatak populacije. Ne postoje cjepiva protiv gripe za novorođenče u toj dobi što ih čini podložnijima bolesti, a jedina potencijalna zaštita im je pasivna imunost koju su stekli od majke. Preporučljivo je cijepljenje protiv bakterijske bolesti pertusisa (hripavca) u 28-32 tjednu trudnoće te protiv tetanusa za kojeg je dokazano da se mortalitet novorođenčadi smanjio za 93% ako su se žene u trudnoći cijepile.

7. Literatura

- Amodio, G., Sales de Albuquerque, R., & Gregori, S. (2014). New insights into HLA-G mediated tolerance. *Tissue Antigens*, 84(3), 255-263.
- Bachy V., Williams D.J., Ibrahim M.A.A. Altered dendritic cell function in normal pregnancy. *Journal of Reproductive Immunology* 78, 11–21. (2008)
- Bakardjiev, A. I., Stacy, B. A., Portnoy, D. A. (2005). Growth of *Listeria monocytogenes* in the guinea pig placenta and role of cell-to-cell spread in fetal infection. *The Journal of infectious diseases*, 191(11), 1889-1897.
- Balkundi, D. R., Hanna, N., Hleb, M., Dougherty, J., & Sharma, S. (2000). Labor-associated changes in Fas ligand expression and function in human placenta. *Pediatric research*, 47(3), 301
- Bonney, E. A. (2016). Immune regulation in pregnancy: a matter of perspective?. *Obstetrics and Gynecology Clinics*, 43(4), 679-698.
- Bopp, T., Becker, C., Klein, M., Klein-Heßling, S., Palmetshofer, A., Serfling, E., ... & Stoll, S. (2007). Cyclic adenosine monophosphate is a key component of regulatory T cell-mediated suppression. *Journal of Experimental Medicine*, 204(6), 1303-1310.
- Boyington, J. C., Brooks, A. G., & Sun, P. D. (2001). Structure of killer cell immunoglobulin-like receptors and their recognition of the class I MHC molecules. *Immunological reviews*, 181(1), 66-78.
- Brosens, J. J., Parker, M. G., McIndoe, A., Pijnenborg, R., & Brosens, I. A. (2009). A role for menstruation in preconditioning the uterus for successful pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*, 200(6), 615-e1.
- Burt, T. D. (2013). Fetal regulatory T cells and peripheral immune tolerance in utero: implications for development and disease. *American journal of reproductive immunology*, 69(4), 346-358.
- Carosella, E. D., Moreau, P., LeMaoult, J., & Rouas-Freiss, N. (2008). HLA-G: from biology to clinical benefits. *Trends in immunology*, 29(3), 125-132.
- Dietl, J., Hönig, A., Kämmerer, U., & Rieger, L. (2006). Natural killer cells and dendritic cells at the human feto-maternal interface: an effective cooperation?. *Placenta*, 27(4-5), 341-347.

Donnelly, R. P., Loftus, R. M., Keating, S. E., Liou, K. T., Biron, C. A., Gardiner, C. M., & Finlay, D. K. (2014). mTORC1-dependent metabolic reprogramming is a prerequisite for NK cell effector function. *The Journal of Immunology*, 1401558.

Feger, U., Tolosa, E., Huang, Y. H., Waschbisch, A., Biedermann, T., Melms, A., & Wiendl, H. (2007). HLA-G expression defines a novel regulatory T-cell subset present in human peripheral blood and sites of inflammation. *Blood*, 110(2), 568-577.

Gregori, S., Amodio, G., Quattrone, F., & Panina-Bordignon, P. (2015). HLA-G orchestrates the early interaction of human trophoblasts with the maternal niche. *Frontiers in immunology*, 6, 128.

Guzman-Genuino, R. M., & Diener, K. R. (2017). Regulatory B cells in pregnancy: lessons from autoimmunity, graft tolerance, and cancer. *Frontiers in immunology*, 8, 172.

Hogan, J., French, S., & Mackillop, L. (2016). Vaccinations in pregnancy. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*, 26(3), 72-79.

Hönig, A., Rieger, L., Kapp, M., Sütterlin, M., Dietl, J., & Kämmerer, U. (2004). Indoleamine 2, 3-dioxygenase (IDO) expression in invasive extravillous trophoblast supports role of the enzyme for materno-fetal tolerance. *Journal of reproductive immunology*, 61(2), 79-86.

Houser, B. L., Tilburgs, T., Hill, J., Nicotra, M. L., & Strominger, J. L. (2011). Two unique human decidual macrophage populations. *The Journal of Immunology*, 1003153.

Hsu, P., Santner-Nanan, B., Dahlstrom, J. E., Fadia, M., Chandra, A., Peek, M., & Nanan, R. (2012). Altered decidual DC-SIGN⁺ antigen-presenting cells and impaired regulatory T-cell induction in preeclampsia. *The American journal of pathology*, 181(6), 2149-2160

<https://www.immunopaedia.org.za/immunology/advanced/3-immune-regulation-in-pregnancy/> (posjećeno 11. 7. 2018.)

Huh, J. Y., Park, Y. J., Ham, M., & Kim, J. B. (2014). Crosstalk between adipocytes and immune cells in adipose tissue inflammation and metabolic dysregulation in obesity. *Molecules and cells*, 37(5), 365.

Inada, K., Shima, T., Ito, M., Ushijima, A., & Saito, S. (2015). Helios-positive functional regulatory T cells are decreased in decidua of miscarriage cases with normal fetal chromosomal content. *Journal of reproductive immunology*, 107, 10-19.

Jaiswal, M. K., Maller, T. M., Larsen, B., Kwak-Kim, J., Chaouat, G., Gilman-Sachs, A., & Beaman, K. D. (2012). V-ATPase upregulation during early pregnancy: a possible link to establishment of an inflammatory response during preimplantation period of pregnancy. *Reproduction*, REP-12.

Kammerer, U., Kruse, A., Barrientos, G., Arck, P. C., & Blois, S. M. (2008). Role of dendritic cells in the regulation of maternal immune responses to the fetus during mammalian gestation. *Immunological investigations*, 37(5), 499-533.

Kimura, A., & Kishimoto, T. (2010). IL-6: regulator of Treg/Th17 balance. *European journal of immunology*, 40(7), 1830-1835.

King, A., Allan, D. S., Bowen, M., Powis, S. J., Joseph, S., Verma, S., ... & Braud, V. M. (2000). HLA-E is expressed on trophoblast and interacts with CD94/NKG2 receptors on decidual NK cells. *European journal of immunology*, 30(6), 1623-1631.

Kitaya, K., Nakayama, T., Okubo, T., Kuroboshi, H., Fushiki, S., & Honjo, H. (2003). Expression of macrophage inflammatory protein-1 β in human endometrium: its role in endometrial recruitment of natural killer cells. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(4), 1809-1814.

Korn, T., Bettelli, E., Oukka, M., & Kuchroo, V. K. (2009). IL-17 and Th17 Cells. *Annual review of immunology*, 27, 485-517.

Kourtis, A. P., Ibegbu, C. C., Theiler, R., Xu, Y. X., Bansil, P., Jamieson, D. J., ... & Duer, A. (2007). Breast milk CD4⁺ T cells express high levels of C chemokine receptor 5 and CXC chemokine receptor 4 and are preserved in HIV-infected mothers receiving highly active antiretroviral therapy. *The Journal of infectious diseases*, 195(7), 965-972.

Krawczyk, C. M., Holowka, T., Sun, J., Blagih, J., Amiel, E., DeBerardinis, R. J., ... & Pearce, E. J. (2010). Toll-like receptor induced changes in glycolytic metabolism regulate dendritic cell activation. *Blood*, blood-200

Laškarin, G., Redžović, A., Rubeša, Ž., Mantovani, A., Allavena, P., Haller, H., ... & Rukavina, D. (2008). Decidual natural killer cell tuning by autologous dendritic cells. *American Journal of Reproductive Immunology*, 59(5), 433-445.

LeMaoult, J., Caumartin, J., Daouya, M., Favier, B., Le Rond, S., Gonzalez, A., & Carosella, E. D. (2007). Immune regulation by pretenders: cell-to-cell transfers of HLA-G make effector T cells act as regulatory cells. *Blood*, 109(5), 2040-2048.

- Liu, S., Diao, L., Huang, C., Li, Y., Zeng, Y., & Kwak-Kim, J. Y. (2017). The role of decidual immune cells on human pregnancy. *Journal of reproductive immunology*, 124, 44-53.
- Long, E. O., Barber, D. F., Burshtyn, D. N., Faure, M., Peterson, M., Rajagopalan, S., ... & Watzl, C. (2001). Inhibition of natural killer cell activation signals by killer cell immunoglobulin-like receptors (CD158). *Immunological reviews*, 181(1), 223-233.
- Marquis, G. S., Penny, M. E., Zimmer, J. P., Díaz, J. M., & Marín, R. M. (2003). An overlap of breastfeeding during late pregnancy is associated with subsequent changes in colostrum composition and morbidity rates among Peruvian infants and their mothers. *The Journal of nutrition*, 133(8), 2585-259.
- Martín, R., Langa, S., Reviriego, C., Jiménez, E., Marín, M.L., Olivares, M., Boza, J., Jiménez, J., Fernández, L., Xaus, J. and Rodríguez, J.M. (2004) The commensal microflora of human milk: new perspectives for food bacteriotherapy and probiotics. *Trends in Food Science and Technology* 15: 121-127.
- Matías, J., Berzosa, M., Pastor, Y., Irache, J. M., & Gamazo, C. (2017). Maternal Vaccination. Immunization of Sows during Pregnancy against ETEC Infections. *Vaccines*, 5(4), 48.
- Michalek, R. D., Gerriets, V. A., Jacobs, S. R., Macintyre, A. N., MacIver, N. J., Mason, E. F., Rathmell, J. C. (2011). Cutting edge: distinct glycolytic and lipid oxidative metabolic programs are essential for effector and regulatory CD4⁺ T cell subsets. *The Journal of Immunology*, 1003613.
- Moffett, A., & Loke, C. (2006). Immunology of placentation in eutherian mammals. *Nature Reviews Immunology*, 6(8), 584.
- Moffett-King, A. (2002). Natural killer cells and pregnancy. *Nature Reviews Immunology*, 2(9), 656.
- Molès, J. P., Tuaillon, E., Kankasa, C., Bedin, A. S., Nagot, N., Marchant, A., ... & Van de Perre, P. (2018). Breastmilk cell trafficking induces microchimerism-mediated immune system maturation in the infant. *Pediatric Allergy and Immunology*, 29(2), 133-143.
- Mor, G., & Cardenas, I. (2010). The immune system in pregnancy: a unique complexity. *American journal of reproductive immunology*, 63(6), 425-433.

- Mor, G., Cardenas, I., Abrahams, V., & Guller, S. (2011). Inflammation and pregnancy: the role of the immune system at the implantation site. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1221(1), 80-87.
- Mori, A., Nishi, H., Sasaki, T., Nagamitsu, Y., Kawaguchi, R., Okamoto, A., ... & Isaka, K. (2016). HLA-G expression is regulated by miR-365 in trophoblasts under hypoxic conditions. *Placenta*, 45, 37-41.
- Munn, D. H., Shafizadeh, E., Attwood, J. T., Bondarev, I., Pashine, A., & Mellor, A. L. (1999). Inhibition of T cell proliferation by macrophage tryptophan catabolism. *Journal of Experimental Medicine*, 189(9), 1363-1372.
- Obanewa, O., & Newell, M. L. (2017). Maternal nutritional status during pregnancy and infant immune response to routine childhood vaccinations. *Future virology*, 12(9), 525-536.
- Østensen, M., Villiger, P. M. (2007). The remission of rheumatoid arthritis during pregnancy. In *Seminars in immunopathology* (Vol. 29, No. 2, pp. 185-191). Springer-Verlag.
- Pai, U. A., Chandrasekhar, P., Carvalho, R. S., & Kumar, S. (2017). The role of nutrition in immunity in infants and toddlers: An expert panel opinion. *Clinical Epidemiology and Global Health*.
- Parigi, S. M., Eldh, M., Larssen, P., Gabrielsson, S., & Villablanca, E. J. (2015). Breast milk and solid food shaping intestinal immunity. *Frontiers in immunology*, 6, 415.
- Prentice, S. (2017). They Are What You Eat: Can Nutritional Factors during Gestation and Early Infancy Modulate the Neonatal Immune Response?. *Frontiers in immunology*, 8, 1641.
- Procaccini, C., Galgani, M., De Rosa, V., & Matarese, G. (2012). Intracellular metabolic pathways control immune tolerance. *Trends in immunology*, 33(1), 1-7.
- Racicot, K., Kwon, J. Y., Aldo, P., Silasi, M., & Mor, G. (2014). Understanding the complexity of the immune system during pregnancy. *American Journal of Reproductive Immunology*, 72(2), 107-116.
- Robbins, J. R., & Bakardjiev, A. I. (2012). Pathogens and the placental fortress. *Current opinion in microbiology*, 15(1), 36-43.

- Robson, A., Harris, L. K., Innes, B. A., Lash, G. E., Aljunaidy, M. M., Aplin, J. D., ... & Bulmer, J. N. (2012). Uterine natural killer cells initiate spiral artery remodeling in human pregnancy. *The FASEB Journal*, 26(12), 4876-4885.
- Saito, S., Nakashima, A., Shima, T., & Ito, M. (2010). Th1/Th2/Th17 and regulatory T-cell paradigm in pregnancy. *American journal of reproductive immunology*, 63(6), 601-610.
- Santoni, A., Carlino, C., & Gismondi, A. (2008). Uterine NK cell development, migration and function. *Reproductive biomedicine online*, 16(2), 202-210.
- Sasaki, Y., Sakai, M., Miyazaki, S., Higuma, S., Shiozaki, A., Saito, S. (2004). Decidual and peripheral blood CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells in early pregnancy subjects and spontaneous abortion cases. *MHR: Basic science of reproductive medicine*, 10(5), 347-353.
- Thiele, K., Diao, L., & Arck, P. C. (2017, October). Immunometabolism, pregnancy, and nutrition. In *Seminars in immunopathology* (pp. 1-18). Springer Berlin Heidelberg.
- Thornton, A. M., Korty, P. E., Tran, D. Q., Wohlfert, E. A., Murray, P. E., Belkaid, Y., & Shevach, E. M. (2010). Expression of Helios, an Ikaros transcription factor family member, differentiates thymic-derived from peripherally induced Foxp3⁺ T regulatory cells. *The Journal of Immunology*, ji_0904028.
- Weetman, A. P. (2010). Immunity, thyroid function and pregnancy: molecular mechanisms. *Nature Reviews Endocrinology*, 6(6), 311.
- Wilk, S., Scheibenbogen, C., Bauer, S., Jenke, A., Rother, M., Guerreiro, M., Utku, N. (2011). Adiponectin is a negative regulator of antigen-activated T cells. *European journal of immunology*, 41(8), 2323-2332.
- Williams, Z., Zepf, D., Longtine, J., Anchan, R., Broadman, B., Missmer, S. A., & Hornstein, M. D. (2009). Foreign fetal cells persist in the maternal circulation. *Fertility and sterility*, 91(6), 2593-2595.
- Wilson, R. M., & Messaoudi, I. (2015). The impact of maternal obesity during pregnancy on offspring immunity. *Molecular and cellular endocrinology*, 418, 134-142.
- Wu, H. X., Jin, L. P., Xu, B., Liang, S. S., & Li, D. J. (2014). Decidual stromal cells recruit Th17 cells into decidua to promote proliferation and invasion of human trophoblast cells by secreting IL-17. *Cellular & molecular immunology*, 11(3), 253-262.

Yang, H., Youm, Y. H., Vandanmagsar, B., Ravussin, A., Gimble, J. M., Greenway, F., Dixit, V. D. (2010). Obesity increases the production of proinflammatory mediators from adipose tissue T cells and compromises TCR repertoire diversity: implications for systemic inflammation and insulin resistance. *The Journal of Immunology*, 1000021.

Yie, S. M., Xiao, R., & Librach, C. L. (2006). Progesterone regulates HLA-G gene expression through a novel progesterone response element. *Human reproduction*, 21(10), 2538-2544.

Youghbaré, I., Tai, W. S., Zdravic, D., Oswald, B. E., Lang, S., Zhu, G., Zhang, J. (2017). Activated NK cells cause placental dysfunction and miscarriages in fetal alloimmune thrombocytopenia. *Nature communications*, 8(1), 224.

Zourbas, S., Dubanchet, S., Martal, J., & Chaouat, G. (2001). Localization of pro-inflammatory (IL-12, IL-15) and anti-inflammatory (IL-11, IL-13) cytokines at the foetomaternal interface during murine pregnancy. *Clinical & Experimental Immunology*, 126(3), 519-528.

8. Sažetak

Trudnoća je razdoblje koje zahtijeva supresiju majčinog imunskog sustava u maternici. Na taj se način dopušta fetusu da se implantira i neometano razvija. Neke od promjena imunskog sustava koje omogućavaju ovaj proces obuhvaćaju uspostavu lokalne imunotolerancije stanica T, smanjenje ili gubitak citotoksičnosti stanica NK, polarizaciju makrofaga nakon invazije trofoblasta i smanjenje aktivacijskih signalnih molekula na stanicama AP. Osim lokalne imunске tolerancije, otkrivena je i globalna koja se događa zbog proširenja tolerogeničnih stanica T po trudničinom tijelu. Takva ekspanzija tolerogeničnosti dovodi do smanjenja simptoma autoimunih bolesti koje su nevezane za trudnoću, npr. Gravesova bolest, ali ne čini trudnicu podložnom zarazi svim, nego samo određenim patogenima kao što je *Listeria monocytogenes*. Postoji niz faktora koji utječu na ponašanje decidualnih imunskih stanica od kojih je ključna majčina prehrana, a u zadnje vrijeme se smatra da važnu ulogu ima i cijepljenje. Majčin imunski sustav tijekom trudnoće regulira razvitak fetalnog imunskog sustava i modulira neonatalni imunski odgovor. Primarne uloge u tim procesima ima IgG koji prolazi kroz posteljicu i zadržava se u tijelu novorođenčeta do šestog mjeseca života čime je omogućena pasivna imunost. Drugi način prijenosa imunskih stanica i ostalih topivih imunskih faktora odvija se putem majčinog mlijeka zbog čega se preporučuje dojenje umjesto korištenja umjetnih zamjena za mlijeko.

9. Summary

Pregnancy is a period which requires a suppression of mother's immune system in the uterus. This allows the fetus to implant itself and enables its unobstructed development. Some of the changes in the immune system that enable this process consist of the establishment of local immunotolerance of T cells, a reduction or loss of cytotoxicity in NK cells, a polarization of macrophages after trophoblast invasion and a reduction in activating signaling molecules in APCs. Besides the local immunotolerance, a global immunotolerance has been discovered, which occurs due to tolerogenic T cells spreading throughout a pregnant woman's body. This tolerogenicity expansion leads to a reduction in the symptoms of autoimmune diseases not connected to pregnancy, such as the Graves' disease, however, it does not make the pregnant woman susceptible to all infections, but only to certain pathogens such as *Lysteria monocytogenes*. There is a host of factors that influence the behavior of decidual immune cells, the key factor being mother's diet, and in recent years, vaccination is thought to also have an important role. Mother's immune system regulates the development of the immune system of the fetus and modulates the neonatal immune response during the pregnancy. IgG has a primary role in these processes. It passes through the placenta and stays in the newborn's body for six months, which enables passive immunity. Another type of transfer of immune cells and other soluble immune factors is carried out through mother's milk, which is why breastfeeding is recommended instead of using artificial milk substitutions.